

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

THÈSE

N°

637

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Francis TORAVEL

Né le 15 octobre 1907, à Cesson (Côtes-du-Nord)

La

Pluralité des facteurs pathogéniques

dans les

Ulcérations gastriques

Président : M. LOEPER, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1938

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Francis TORAVEL

Né le 15 octobre 1907, à Cesson (Côtes-du-Nord)

La

Pluralité des facteurs pathogéniques

dans les

Ulcérations gastriques

Président : M. LOEPER, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUBE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

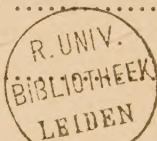
1938

DOYEN... TIFFENEAU

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	R. DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générale	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	N.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
	LOEPER.
Clinique médicale	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
Clinique ophtalmologique	LENORMANT.
Clinique urologique	TERRIEN.
	MARION.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	LÉVY-SOLAL.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	MOCQUOT.
Clinique thérapeutique médicale	OMBREDANNE.
Clinique oto-rhino-laryngologique	RATHERY.
Clinique thérapeutique chirurgicale	LEMAITRE.
Clinique propédeutique	Pierre DUVAL.
Clinique de la tuberculose	Maurice VILLARET.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	BEZANÇON.
Clinique cardiologie	MATHIEU.
Clinique d'assistance médico-sociale	LAUBRY.
	CROUZON.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE..... Pathologie chirurgicale.
 BARIÉTY..... Pathologie médicale.
 BÉNARD (H.) .. Pathologie médicale.
 BERNARD (E.). Pathologie médicale.
 BESANÇON (J.). Hydrologie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER .. Pathologie médicale.
 COSTE..... Pathologie médicale.
 DOGNON Physiologie.
 FEY Urologie.
 FUNCK..... Pathologie chirurgicale.
 GALLIARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES.. Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 DE GENNES ... Pathologie médicale.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU ... Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.
 LACOMME Obstétrique.

MM.

LANTUÉJOUL .. Obstétrique.
 LAROCHE (G.).. Pathologie médicale.
 LELONG..... Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LÉVY.... Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI. Neurologie et Psychiatrie.
 MÉNÉGAUX ... Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET... Pathologie médicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET.. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 OBERLING Anatomie pathologique.
 PETIT-DUTAILLIS.. Pathologie chirurgi-
 cale.
 PIEDELIEVRE .. Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RENARD..... Ophtalmologie.
 RICHET Physiologie.
 SANNIÉ Chimie biologique.
 SÈNEQUE Pathologie chirurgicale.
 TROISIER Pathologie expérimentale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT.. Physiologie.

MM.

LARDENNOIS... Pathologie chirurgicale.
 LEROUX Anatomie pathologique.
 VAUDESCAL..... Obstétrique.

IV. — AGREGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALAJOUANINE.	Clinique médicale.	BASSET.	Clinique chirurgicale.
AUBERTIN.		BROCQ.	
BRULÉ.		CADENAT.	
CHABROL.		GATELLIER.	
DONZELOT.		MOURE.	
DUVOIR.		QUENU.	
LIAN.		SCHWARTZ.	
VALLERY-RADOT		VELTER.	
(Pasteur).			
SÉZARY.			

MM.	Clinique obstétricale.
ÉCALLE.	
METZGER.	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Éducation physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE

A MA MÈRE

*J'offre ce modeste travail. Bien faible
témoignage de ma reconnaissance et de
ma profonde affection.*

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR LOEPER

Commandeur de la Légion d'honneur
Membre de l'Académie de Médecine
Professeur de Clinique Médicale
à la Faculté de Médecine de Paris

*Qui nous a fait le grand honneur d'ac-
cepter la présidence de cette thèse.
Hommage respectueux.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MARQUIS

Commandeur de la Légion d'honneur
Directeur de l'Ecole de Médecine de Rennes
Directeur du Centre anticancéreux de l'Ouest
Chirurgien-chef de l'Hôtel-Dieu de Rennes

A MES MAÎTRES DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE
ET DES HOPITAUX DE RENNES

La Pluralité des facteurs pathogéniques dans les Ulcérations gastriques

INTRODUCTION

Le mécanisme pathogénique des maladies constitue toujours le point le plus obscur dans leur histoire. D'ailleurs, lorsque ce problème est résolu, toute la maladie semble être connue : ses manifestations cliniques sont facilement expliquées par le processus physio-pathologique qui leur a donné naissance, son traitement découle directement du mécanisme qui a déterminé la maladie.

L'importance du problème pathogénique explique suffisamment les nombreux efforts qui tendent vers sa solution. Il en est tout particulièrement ainsi de l'ulcère de l'estomac qui, depuis ses premières descriptions anatomo-cliniques d'il y a environ un siècle, suscite un intérêt sans cesse croissant.

Pour étudier la pathogénie d'une maladie, on possède actuellement trois principales méthodes d'investigation : recherches sur les conditions d'apparition de la maladie chez les malades eux-mêmes, l'étude

anatomo-pathologique et enfin, la réalisation expérimentale de l'affection sur les animaux.

Seule, cette dernière méthode peut apporter la certitude, mais seulement lorsque ses résultats concordent avec l'étude analytique du processus chez des sujets humains. La pathogénie de l'ulcère gastrique montre précisément à quel point les recherches expérimentales doivent être contrôlées par la clinique. En effet, s'il est extrêmement facile de réaliser chez la plupart des animaux des *ulcérations* de l'estomac, il est à peu près impossible de provoquer expérimentalement le véritable *ulcère chronique* tel qu'on le voit en clinique humaine.

Certes, on ne doit pas, pour cette raison, jeter le discrédit sur tous les résultats de la pathologie expérimentale. On doit seulement les soumettre constamment à la critique, en indiquant ce qui paraît particulier au matériel animal et qui est susceptible d'être généralisé.

Les recherches cliniques, telles que l'étude du chimisme sanguin, des réactions du système nerveux, des modalités de la sécrétion gastrique, ainsi que les recherches bactériologiques, sont à elles seules incapables de résoudre la question, mais elles peuvent apporter de précieuses contributions.

Quant à l'anatomie pathologique, si elle fournit certains renseignements fondamentaux qui font partie de la définition même de l'ulcère gastrique, elle ne peut renseigner sur le processus qui a donné naissance à la lésion que d'une manière indirecte.

On voit donc qu'aucune des méthodes, seule, ne peut résoudre le problème. C'est le contrôle de leurs résultats par ceux des autres qui doit guider les recherches. Ces résultats doivent d'ailleurs encore subir l'épreuve thérapeutique. En effet, chaque conception pathogénique, entraîne immédiatement des conséquences thérapeutiques. Si la lésion se produit par tel mécanisme, on doit pouvoir la combattre en entravant ce mécanisme.

Nous avons tenté, dans ce travail, de mettre au point les principaux faits concernant le mécanisme pathogénique des ulcérations de l'estomac. Puisse une telle mise au point éclaircir quelque peu ce problème que le nombre sans cesse croissant de travaux a rendu fort confus.

Données cliniques.

Les premiers éléments devant servir la pathogénie des ulcères de l'estomac furent fournis par l'examen clinique des malades atteints de cette maladie. C'est en étudiant la sécrétion gastrique des ulcéreux que l'on est arrivé à la notion d'hyperchlorhydrie qui a été longtemps considérée comme le facteur essentiel de la production et surtout de l'entretien de l'ulcère.

Cette conception qui s'est avérée insuffisante a subi plus récemment, une modification qui constitue la théorie de l'acidose. En 1926, Balint a émis l'hypothèse que la cause de l'ulcère gastro-duodéal réside en une acidose généralisée des humeurs des malades. L'hypothèse de Balint, basée sur l'étude du pH urinaire des ulcéreux, a reçu de multiples démentis par les travaux de Gravila, de Gatewood et ses collaborateurs, de Rindone et de nombreux autres auteurs. Ni le pH urinaire, ni la réserve alcaline du sang ne s'écarte chez ces malades notablement des limites normales.

La théorie nerveuse, que nous étudierons par la

suite en détail, a été édifiée en grande partie, grâce à l'étude clinique des malades. Le rôle du pneumogastrique a été mis en évidence par Loeper et ses collaborateurs et par Bocca, en 1926. Le syndrome vagotonique de l'ulcus de la petite courbure a été décrit par Loeper et Schulmann, dès 1913. En étudiant les malades de près, Bocca pu noter chez les ulcéreux de la bradycardie, de la salivation, de la constipation, de l'aérophagie, des nausées, de l'hypotension artérielle et une exagération du réflexe oculo-cardiaque existant dans la moitié des cas.

Un argument important en faveur de la théorie nerveuse est la coexistence possible de tabès et d'ulcère gastrique (Bouchut, Udaondo et ses collaborateurs). Enfin, les observations de Cushing semblent montrer que certaines lésions du système nerveux central sont capables de donner naissance à un ulcère. Cet auteur a pu voir se développer de véritables ulcères aigus avec perforation chez des malades opérés pour tumeur cérébrale.

Une théorie vasomotrice de l'ulcère a pu être émise à la suite des observations de Glass qui insiste d'une part sur le déséquilibre du système nerveux végétatif, d'autre part sur l'hypotension artérielle.

Ce sont enfin, les examens bactériologiques effectués chez les malades qui ont étayé la théorie infectieuse de l'ulcère. P. Duval, J.-Ch. Roux et Gatelier d'une part, puis Puhl ont insisté sur les poussées fébriles qui accompagnent l'évolution périodique des ulcères. Saunders a pu isoler dans l'estomac des ulcé-

reux un streptocoque non hémolytique qui est agglutiné par le sérum des malades. Selon cet auteur et ses collaborateurs, l'évolution de l'ulcère serait conditionnée par des phases successives d'immunisation et de sensibilisation à ce microbe. Nous reviendrons sur cette conception à propos du rôle de l'anaphylaxie, soulevé par l'expérimentation.

La théorie infectieuse a été critiquée par Schmeil qui a trouvé que la flore des ulcères est pauvre et ne semble pas être constituée par des bactéries pathogènes. Le fait, constaté par Loeper, de la diminution de la leucopédèse gastrique va également à l'encontre de l'hypothèse infectieuse.

Tels sont les principaux faits fournis par les investigations cliniques. Nous allons maintenant envisager les données des autres méthodes pour mettre ensuite en parallèle les divers renseignements.

Données anatomo-pathologiques.

C'est l'anatomie pathologique qui a défini autrefois l'ulcère et c'est cette même discipline qui a fourni un certain nombre de données pathogéniques importantes.

Les recherches de Maurice Renaud, en 1929, semblent démontrer que le processus ulcéreux de l'estomac ne commence pas par la muqueuse. L'ulcère gastrique, selon M. Renaud, est une lésion inflammatoire de toutes les tuniques sur laquelle se greffe, presque accidentellement, une ulcération de la muqueuse.

Cette interprétation a été confirmée par les travaux de Cogniaux qui a montré que les lésions sont plus étendues dans les autres tuniques que dans la muqueuse. Ce même auteur a insisté sur le fait paradoxal que les ulcères se développent, dans 95 % des cas, non pas dans les zones de sécrétion de l'acide chlorhydrique, mais dans les zones alcalines tapissées de glandes à mucus. Ce fait sera repris par la

suite par Leriche pour démontrer le rôle important de la mucine dans la protection contre l'ulcère.

Schutz a apporté, en 1931, des arguments anatomo-pathologiques importants en faveur d'une origine vasculaire de la lésion ulcéreuse. Cet auteur a décrit dans les ulcères des thromboses vasculaires et des lésions d'artérite ancienne. Dans cette conception l'ulcère serait le résultat d'une sorte d'artérite gastrique. De plus, dans 70 % des cas, l'auteur a constaté chez les sujets atteints d'ulcère des lésions vasculaires à distance : endocardite, aortite, etc. Ceci nous ramène à la vieille conception de Fournier sur l'étiologie syphilitique de l'ulcère. Actuellement, on admet l'existence incontestable d'ulcères syphilitiques, guéris par le traitement spécifique, mais l'on ne croit plus que la syphilis est la cause de tous les ulcères gastriques (Gutmann).

La théorie nerveuse a largement bénéficié des données anatomo-pathologiques. Loeper a vu des lésions des terminaisons du vague dans les parois gastriques. Il s'agit de lésions névritiques et souvent même de véritables névromes. En 1932, Stöhr a repris l'étude de ces lésions, mais, d'après cet auteur, l'aspect seul des altérations ne permet pas de conclure sur leur rôle pathogénique. Il peut s'agir de lésions nerveuses précédant l'ulcère et pouvant alors être considérées comme ses causes, mais il est également possible que les altérations des terminaisons nerveuses soient consécutives à l'ulcère. Dans ce cas, il s'agirait de lésions déterminées par la propagation du proces-

sus inflammatoire de la paroi gastrique jusqu'aux éléments nerveux.

Les constatations de Docq semblent plus catégoriques. Cet auteur a trouvé neuf fois sur dix des altérations des noyaux bulbaires du pneumogastrique chez les ulcéreux. Ces lésions ne paraissent pas être dues à la dégénérescence rétrograde, mais paraissent bien des lésions primitives qui pourraient jouer un rôle pathogène.

Comme on voit, l'anatomie pathologique est susceptible de fournir des renseignements pathogéniques intéressants, mais ceux-ci doivent être contrôlés par les méthodes expérimentales.

III

L'ulcère gastrique expérimental.

Il existe de multiples procédés expérimentaux capables de déterminer un ulcère gastrique chez les animaux de laboratoire. En réalité, presque tous ces procédés n'aboutissent qu'à la création d'ulcérations gastriques n'ayant que de lointaines analogies avec ce que l'on constate chez l'homme. D'ailleurs, selon les recherches de pathologie comparée dues à Salgues, les autres mammifères ne présentent jamais spontanément des ulcères gastriques semblables à ceux de l'homme.

Nous allons résumer dans ce chapitre les principaux procédés utilisés jusqu'ici pour déterminer chez les animaux des ulcères. Ces procédés peuvent être classés dans les catégories suivantes :

- a) action générale des agents toxiques ;
- b) action locale des agents toxiques ;
- c) actions biologiques et endocriniennes ;
- d) actions nerveuses ;
- e) modification des processus normaux de la digestion.

Nous n'indiquerons ici que les principes de chaque catégorie de méthode ; nous en discuterons les résultats plus loin.

On a remarqué la production d'ulcérations gastriques dans un certain nombre d'intoxications. Ainsi Okada a pu déterminer des ulcérations en intoxiquant les animaux par de l'atophan. Plus récemment, Wagoner et Churchill obtiennent ces mêmes résultats, en s'adressant au cinchophène. Une particularité de ces ulcères est que leur production est favorisée par les agents qui excitent le vague et empêchée par ceux qui inhibent le pneumogastrique, comme l'atropine.

D'autres auteurs, comme Mc Ilroy, comme Buchner, Siebert et Mollog et comme Harde, ont obtenu des ulcérations gastriques, en intoxiquant les animaux par de l'histamine.

Ce même agent toxique agit encore mieux lorsqu'on l'injecte dans l'épaisseur des parois gastriques (O'Saughnessy). Lucchesi fait des injections intersticielles d'ergotine et détermine également des ulcérations et parfois même des ulcères typiques. Carnot, Simonin, Tissier et Cachera font des injections intra-pariétales d'acide chlorhydrique à 1,2 %, mais reconnaissent ne déterminer ainsi que des lésions qui ont tendance à guérir spontanément et ne ressemblent ainsi aucunement à l'ulcère gastrique humain.

On semble se rapprocher davantage des conditions d'apparitions de l'ulcère humain lorsqu'on cherche à

injecter des produits biologiques. La première tentative dans ce sens est celle de Loeper en 1910, qui obtint des ulcérations gastriques chez le lapin par injection intraveineuse d'une macération de muqueuse du même organe. Ces tentatives ont été reprises plus récemment par Shapiro et Ivy, par Amorosi, etc., qui en provoquant un phénomène d'Arthus gastrique, obtiennent des lésions semblables à celle de l'ulcère humain.

Stewart et Rogoff et, plus récemment Lévy et Armingeat ont obtenu des ulcères simplement en enlevant les capsules surrénales. La proportion d'animaux qui, dans ces conditions, font des ulcères, va de 30 à 80 %.

En appliquant certains agents biologiques, en particulier des toxines microbiennes, par l'intermédiaire du système sympathique, Reilly et ses collaborateurs obtiennent des lésions hémorragiques des viscères et entre autres, des lésions gastriques ulcérimorphes.

D'ailleurs l'excitation simple du système nerveux, soit celle de certains centres nerveux (Brown-Stuart) soit celle des racines postérieures correspondant au nerf splanchnique (Tinel et ses collaborateurs) peut provoquer des ulcérations gastriques.

Nous en arrivons enfin, au procédé expérimental qui semble réaliser les ulcères les plus ressemblants à ceux de l'homme. C'est le procédé de la dérivation, basé sur la théorie de Boldyreff, et réalisé expérimentalement par Mann et Williamson, par Morton, etc. En France, l'école de Leriche, Weiss et Guriarran et

d'autres auteurs ont repris ces expériences et ont pu les vérifier. Matthews et Dragstedt ont constaté que le succès est d'autant plus certain que la dérivation des sucs biliaires et pancréatiques est faite plus bas. La méthode consiste en effet à aboucher le duodénum (après fermeture du pylore) à la fin de l'iléon et anastomoser l'estomac avec le jéjunum.

Bien entendu, ce procédé réalise des conditions qui sont très loin de celles de l'ulcus humain. Néanmoins c'est le seul cas où l'on arrive à produire des lésions ayant l'aspect et la tendance évolutive de l'ulcère chronique de l'homme.

On a d'ailleurs l'impression que ce n'est pas la production de l'ulcération qui est le point important et difficile, mais c'est leur maintien. La plupart des ulcérations expérimentales ont une tendance spontanée à la guérison. Ce qui nous échappe encore c'est la cause de la persistance et du passage à la chronicité.

IV

Les facteurs gastriques locaux.

Un certain nombre d'hypothèses sur la pathogénie des ulcères gastriques exclut tout facteur général, humoral ou nerveux et fait intervenir uniquement des facteurs gastriques locaux. Cette tendance s'affronte avec celle qui pense que l'ulcère est dû à une maladie générale, même à une constitution pouvant être considérée comme héréditaire.

Deux grandes hypothèses dominent ce chapitre : l'hypothèse du reflux duodénal, émise par Boldyreff en 1911 et l'hypothèse du rôle neutralisant des mucines, défendue actuellement par Leriche.

L'hypothèse de Boldyreff consiste à admettre que normalement le suc duodénal reflue dans l'estomac et neutralise l'acidité gastrique. Lorsque ce reflux fait défaut par un mauvais fonctionnement du sphincter pylorique ou par un défaut d'alcalinité du suc duodénal l'ulcère se trouve produit et se trouve maintenu également si les mêmes conditions persistent.

Certaines constatations cliniques et radiologiques dues à Elmann et Hartmann et à R. Pecco viennent

appuyer cette hypothèse. Celle-ci est surtout confirmée par les expériences du type de Mann et Williamson, reproduites par de très nombreux auteurs en France et à l'étranger. Nous verrons par la suite que ces expériences peuvent être interprétées différemment et que la perturbation aussi radicale du transit gastro-intestinal et du cours normal des sucs digestifs ne comporte pas nécessairement une explication aussi simpliste.

Ce que l'on doit reconnaître, c'est que les opérations de dérivation réalisent des ulcères ressemblant très exactement et de tous les points de vue à l'ulcère humain. P. Duval a montré les analogies étroites au point de vue clinique, au point de vue de l'aspect macroscopique et microscopique. Les chiens opérés selon Mann vomissent, ont des hématomèses, du melæna et leurs ulcères peuvent se perforer.

Anatomiquement, ce sont des ulcères chroniques et même très souvent des ulcères calleux. Ils pénètrent dans la paroi gastrique, en détruisant progressivement toutes les tuniques. Ils sont taillés à l'emporte-pièce. Leurs bords sont infiltrés et ils peuvent se perforer lentement, bouchés au fur et à mesure par les tissus voisins ou bien brusquement en péritoine libre. L'aspect microscopique est à confondre, même pour les histologistes expérimentés, avec l'ulcus rodens.

Aucun autre procédé expérimental n'arrive à réaliser une ressemblance aussi profonde et aussi troublante. Néanmoins, la conviction n'est pas emportée car, pour créer un tel ulcère, on réalise des conditions

expérimentales extrêmement éloignées de celles qui se trouveraient déterminées en clinique par un simple trouble fonctionnel du sphincter pylorique.

Leriche et Kunlin ont montré que les ulcères se produisent également lorsqu'on fait dériver les sucs duodénaux dans l'estomac. Or, dans ce cas, la neutralisation se fait encore mieux que par le seul reflux duodéno-gastrique. Ces auteurs abandonnent donc complètement la théorie de Boldyreff et cherchent l'explication ailleurs.

Leriche croit l'avoir trouvé dans la théorie de l'action protectrice de la mucine. En effet, certaines régions de l'estomac, en particulier, celles qui sont le plus fréquemment le siège d'ulcères, sécrètent de la mucine qui est neutre. Dans un milieu acide, la mucine précipite et perd son rôle protecteur, alors qu'en milieu alcalin, elle reste fluide.

Leriche reconnaît que la théorie de la mucine manque encore de démonstration absolue. Nous pensons même qu'elle est loin de pouvoir expliquer la genèse et encore moins la persistance des ulcères chroniques. On doit supposer en effet, tout d'abord une altération fonctionnelle de la muqueuse gastrique, entraînant une insuffisance de la sécrétion de mucine. C'est grâce à cette altération que l'ulcère pourra se développer par défaut de neutralisation de l'acidité gastrique. Cette hypothèse ne fait que reculer le problème. D'où vient, en effet, l'altération primitive de la muqueuse ? On se trouve ramené nécessairement à rechercher des causes générales que ces théories cherchaient précisément à éliminer.

Facteurs endocriniens.

On en arrive donc à envisager la nécessité de facteurs généraux humoraux et nerveux dans la production de l'ulcère. Parmi ces facteurs, nous allons étudier tout d'abord ceux qui semblent dépendre des glandes à sécrétion interne.

Les glandes qui ont été incriminées dans la genèse de l'ulcère ou dont les produits ont été employés tout au moins dans son traitement sont : les surrénales, le pancréas, les parathyroïdes et l'hypophyse.

L'hypothèse d'un rôle possible des surrénales est basée sur les travaux expérimentaux que nous avons mentionnés plus haut. Ce sont ceux de Stewart et Rogoff concernant l'apparition d'ulcères gastriques chez le chat surrénalectomisé. Ces faits ne sont pas sortis jusqu'ici du domaine expérimental et manquent complètement d'explication.

Néanmoins, il n'est peut-être pas impossible de les relier à certaines applications de l'insuline. Feissly a montré en 1926 que l'acidose constatée chez certains ulcéreux autorisait d'envisager le traitement par

l'insuline. Cet auteur aurait obtenu de bons résultats. Il n'est pas impossible que la surrénalectomie crée l'ulcère par l'acidose qu'elle détermine.

Nous en arrivons à la théorie parathyroïdienne. Cette conception repose avant tout sur les résultats thérapeutiques obtenus chez les ulcéreux par l'hormone parathyroïdienne. Les travaux de Palier, d'Alkan, de Moutier et Camus, etc. sont à cet égard concordants. Au début, la méthode se fondait sur l'hypocalcémie qui aurait été fréquemment constatée chez les ulcéreux. Notons que cette hypocalcémie n'a jamais pu être retrouvée par la suite.

Néanmoins, devant les résultats thérapeutiques, on chercha une explication et l'on dut admettre que chez les ulcéreux il existe un déséquilibre neuro-endocrinien qui est favorablement influencé par l'extrait parathyroïdien. Cette explication paraît purement théorique car il n'existe pas de signes objectifs de déséquilibre neuro-endocrinien chez les ulcéreux et car, d'autre part, rien ne prouve que l'hormone parathyroïdienne peut avoir un effet sur un tel déséquilibre.

Plus récemment, Dodds a avancé une théorie hypophysaire de l'ulcère. D'après cet auteur, le rôle normal du lobe postérieur de l'hypophyse serait de maintenir la possibilité des glandes gastriques de répondre aux diverses excitations. Ce rôle apparaît aujourd'hui fort complexe car la sécrétion gastrique est diminuée aussi bien après hypophysectomie qu'après l'injection d'extraits hypophysaires.

Dodds pense que la condition essentielle de l'intégrité de la muqueuse gastrique est le maintien constant d'un certain degré de sécrétion. Si la sécrétion se trouve inhibée par une cause quelconque, la muqueuse se digère elle-même et se trouve ainsi lésée.

Cette conception, encore insuffisamment étayée, est sans doute destinée à jouer un rôle important dans la pathogénie des ulcères.

VI

Facteurs nerveux.

Nous avons vu que la théorie pathogénique nerveuse de l'ulcère gastrique repose sur des arguments cliniques, anatomo-pathologiques et expérimentaux. Nous ne revenons pas ici sur ces arguments, nous allons seulement montrer que ceux-ci peuvent former une hypothèse assez homogène.

Cette hypothèse suppose à la base du processus ulcéreux une irritation chronique de certains éléments nerveux appartenant en définitive au pneumogastrique sous-diaphragmatique. Cependant, si c'est le pneumogastrique qui transmet cette irritation à l'estomac, elle peut s'exercer plus haut, même au niveau du cerveau (Cushing), du bulbe (Docq), etc. Cependant, notons que le système splanchnique peut intervenir également par ses racines (Tinel) ou par son tronc même (Reilly).

La théorie nerveuse demande cependant plusieurs éclaircissements. Reste notamment à savoir de quelle nature est l'irritant qui existe chez les ulcéreux et par

quel mécanisme l'excitation nerveuse peut-elle donner naissance à un ulcère.

Certains travaux récents ont tenté de donner une réponse à ces questions.

Il semble déjà qu'une excitation électrique unique est capable de déterminer une lésion gastrique. Tinel et ses collaborateurs ont montré qu'en excitant une racine pendant deux minutes, on provoque la production, dans les heures qui suivent, des lésions hémorragiques des organes abdominaux, en particulier de l'estomac.

Pendant, les irritations chroniques semblent plus efficaces. Sano procède en injectant une substance chimique irritante dans le tronc du pneumogastrique et étudie l'action de cette irritation chronique, non plus sur la production de l'ulcère, mais sur sa persistance. L'auteur japonais constate ainsi que l'irritation permanente du vague empêche la cicatrisation des ulcères expérimentaux.

Les expériences de Reilly sont encore plus près des conditions pathologiques. Cet auteur injecte autour du tronc du nerf splanchnique des toxines microbiennes. Dans ces conditions, il assiste à la production de lésions gastriques.

A la lumière de ces faits, on peut donc admettre que certains éléments nerveux peuvent subir des excitations chroniques ou répétées par des substances toxiques endogènes ou microbiennes et déterminer ainsi l'ulcère.

Reste la question du mode de production de la

lésion. De quelle manière une excitation nerveuse peut-elle donner naissance à une destruction tissulaire. L'hypothèse la plus vraisemblable est celle d'une modification vasomotrice brutale; soit une ischémie par vasoconstriction, aboutissant à la nécrose d'un certain territoire vasculaire soit au contraire une vasodilatation excessive avec sortie des globules rouges et formation de véritables petits infarctus.

Nous avons déjà vu que l'anatomie pathologique montre l'existence de telles altérations vasculaires (Schutz). D'autre part, Sano a pu produire des ulcères par des embolies gastriques à la poudre de lycopode. Tinel pense que le mécanisme est celui d'une vasodilatation aiguë avec érythrodiapédèse, œdème et infiltration hémorragique.

Nous allons d'ailleurs voir que la théorie nerveuse finit par rejoindre la théorie humorale, en admettant que les nerfs agissent par la mise en liberté de substances actives ou sous l'influence des toxines.

VII

Facteurs humoraux.

Au point de vue humoral, deux séries de faits méritent de retenir l'attention : d'une part l'origine anaphylactique de l'ulcère, d'autre part le rôle que jouent dans sa production et dans sa prévention les corps de la série de l'histidine ou de l'histamine.

Shapiro et Ivy ont pu produire chez le lapin des ulcérations gastriques par anaphylaxie locale. Ces auteurs ont sensibilisé les animaux par la voie sous-cutanée à diverses protéines étrangères, puis ont déclanché les lésions gastriques en injectant l'antigène dans les parois de l'estomac. On peut ainsi provoquer de nouvelles lésions si l'on pratique des réinjections tous les douze à quinze jours. Par contre, si l'intervalle entre les injections est moindre, on arrive au contraire à une désensibilisation.

Des faits semblables ont été décrits par Culmone, par Amorose, etc. Loeper et Marchal pensent qu'un tel processus peut expliquer nombre d'ulcères et cadre particulièrement bien avec l'évolution clinique de la maladie, qui, comme on le sait, se fait par poussées

successives. La leucopédèse gastrique décrite par ces auteurs, pourrait lutter efficacement contre ce processus ulcéreux, mais cette leucopédèse fait précisément défaut dans l'ulcère.

Signalons en passant que des ulcérations ont déjà été décrites par Richet au cours du choc anaphylactique général du chien. On en a montré l'existence également dans les brûlures étendues des téguments et ces brûlures réalisent un syndrome se rapprochant beaucoup de l'anaphylaxie.

*
* . *

La deuxième série de faits se rapporte à l'action de l'histidine et de l'histamine. Weiss et Aron ont constaté d'une façon tout à fait fortuite que les chiens porteurs d'ulcères gastriques expérimentaux, déterminés par le procédé de Mann, étaient guéris par l'administration d'histidine. Ces constatations ont amené les auteurs à formuler une interprétation nouvelle des expériences de dérivation. Cette opération agirait en entravant la digestion des matières protéiques et en empêchant ainsi la formation des acides aminés, en particulier celle de l'histidine.

Telle est la théorie de carence des ulcères. Les ulcères sont dus à l'absence d'histidine qui est un facteur trophique indispensable pour l'intégrité de la muqueuse gastrique.

Par la suite, cette théorie dut se modifier. En effet, Schwartz, Israël et Jacob ont constaté que les prépa-

rations commerciales d'histidine contiennent toujours des quantités importantes d'histamine. L'histamine est une base qui dérive de l'histidine par action microbienne. Les expériences ultérieures prouvèrent que c'est l'histamine, présente dans les préparations à titre d'impureté qui était active et non pas l'histidine.

Jacob a étudié alors l'action de l'histamine et a constaté son action préventive dans l'ulcère expérimental. Or, l'efficacité de l'histamine nous permet de relier ces faits à une autre série de phénomènes. On emploie actuellement l'histamine en thérapeutique dans les cas où précisément ce corps serait la cause de la maladie. Les travaux de Killian et Eichler, de Karady, de Delherm et Gajdos, etc. ont montré que les petites doses d'histamine désensibilisent contre l'action des doses plus fortes.

On peut se demander dès lors si l'histamine ne serait pas la cause même de l'ulcère et si le succès de la thérapeutique de l'histamine n'est pas un fait de désensibilisation. Or, il existe précisément un certain nombre de faits expérimentaux qui plaident en faveur du rôle de l'histamine. Nous avons vu notamment que certains expérimentateurs ont réussi à provoquer des ulcères en intoxiquant les animaux à l'histamine ou en leur injectant cette substance dans la paroi gastrique.

D'un autre côté, Tinel suppose que l'excitation des nerfs arriverait à provoquer l'ulcère en laissant diffuser dans les tissus une substance dont les propriétés sont très analogues à celle de l'histamine.

Enfin, la nature anaphylactique de certains ulcères attire encore l'attention de ce côté. En effet, d'après Fiessinger et Gajdos, il y aurait dans l'anaphylaxie une production d'histamine qui, libérée dans certains tissus, serait versée dans la circulation. L'anaphylaxie est donc une sorte d'intoxication histaminique endogène et il n'est pas impossible que la production anaphylactique d'ulcères gastriques relève d'un tel mécanisme.

VIII

Considérations thérapeutiques.

Chaque théorie pathogénique a entraîné immédiatement des applications thérapeutiques. Logiquement le succès de ces applications devrait entraîner automatiquement la confirmation de la théorie. En fait, cependant, on sait que les arguments thérapeutiques dépendent de facteurs multiples et complexes. Une méthode thérapeutique inspirée d'un principe faux peut donner d'excellents résultats et d'autre part un traitement reposant sur des bases pathogéniques réelles peut être voué à l'insuccès.

Nous allons donc rapidement passer en revue les principales applications thérapeutiques, sans insister sur le bien-fondé de leur principe.

La mucine a été introduite en thérapeutique, en se basant sur le rôle protecteur de cette substance vis-à-vis de la muqueuse gastrique. Monceaux et Fontaine en ont fixé les indications. Selon Leriche, la méthode devra être soumise à une nouvelle étude et ne pourra être appliquée avec succès que sur des bases entièrement nouvelles.

Parmi les médications opothérapiques, l'extrait para-thyroïdien semble avoir remporté un certain nombre de succès (Piéri), bien que nous ayons vu combien ses bases sont fragiles. Il en est de même de l'insuline et de l'extrait de lobe postérieur de l'hypophyse (Drouet et Simonin).

Les applications de la théorie nerveuse sont multiples. Tout d'abord, on a tenté de pratiquer une véritable chirurgie nerveuse de l'ulcère. Dans ses premiers essais, Borchers a sectionné certaines branches gastriques du pneumogastrique abdominal et a obtenu ainsi quelques succès. Plus tard, Latarjet a obtenu des guérisons complètes d'ulcères en sectionnant les nerfs de la petite courbure de l'estomac. Il n'est d'ailleurs pas impossible que certaines interventions chirurgicales soient efficaces par le fait qu'elles s'accompagnent de section involontaire des filets nerveux (Loeper).

Les agents pharmacodynamiques entravant l'action vagale sont également utilisés avec succès. Cependant ces agents, dont le principal est l'atropine, ne peuvent guère avoir qu'une action calmante temporaire.

Quant à la théorie chimique, sa principale application thérapeutique est le traitement par l'histidine dont les excellents résultats ont été relatés par de nombreux auteurs, en particulier, par Lenormant. On sait cependant aujourd'hui que ce n'est pas l'histidine qui agit, mais son impureté, l'histamine.

Une tentative intéressante a été faite récemment par Bayer. Cet auteur préconise le traitement par

anesthésie locale. On fait prendre au malade une solution de cocaïne. L'effet de celle-ci ne serait pas seulement la sédation des douleurs, mais elle pourrait aboutir à une véritable guérison. Si ces résultats se confirment, cette méthode peut fournir un argument important pour la théorie nerveuse ou même neuro-humorale. En effet, en anesthésiant les terminaisons nerveuses, on empêche peut-être la libération des substances dont la diffusion est responsable de la production et de la persistance de l'ulcère.

CONCLUSIONS

1^o Les ulcères gastro-duodénaux ont donné naissance à de multiples théories pathogéniques. Ces théories ont été basées sur les résultats acquis par trois méthodes principales :

- a) l'analyse des manifestations cliniques ;
- b) l'anatomie pathologique et surtout ;
- c) l'expérimentation.

Les résultats de chacune de ces méthodes doivent être contrôlés par ceux des autres et seule leur concordance peut emporter la conviction ;

2^o La théorie du reflux duodénal a été appuyée par des travaux expérimentaux, les seuls peut-être qui aboutissent à la création de lésions identiques à celle que l'on constate chez l'homme. Néanmoins, ces expériences peuvent peut-être recevoir une interprétation différente ;

3^o La théorie nerveuse possède des arguments cliniques, anatomo-pathologiques et expérimentaux qui rendent extrêmement vraisemblable l'intervention du système nerveux dans la pathogénie de l'ulcère.

Cependant, la modalité exacte de cette intervention reste encore à préciser ;

4° Parmi les facteurs chimiques et humoraux, nous avons retenu la possibilité de l'origine anaphylactique de certains ulcères et surtout le rôle des corps de la série de l'histidine et de l'histamine. Ces derniers corps semblent posséder une action préventive sur les ulcères expérimentaux et ont eu également quelques succès en thérapeutique. Nous avons tenté de réunir les divers faits entre eux en esquisant une théorie histaminique de l'ulcère ;

5° Parmi les tentatives d'applications thérapeutiques de ces théories, on ne peut retenir que des succès partiels et le traitement efficace et définitif de l'ulcère attend encore les bases sur lesquelles il puisse se fonder.

Vu : le Président de la thèse,

M. LOEPER.

Vu le Doyen,

TIFFENEAU.

Vu et permis d'imprimer :

le Recteur de l'Académie de Paris,

G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- Alkan.* — Arch. Verdauunskh., 1926, t. 38, p. 55.
Amorosi. — Arch. ital. Chir., 31 oct. 1930.
Balint. — Wien. Klin. Woch., 1926, n° 1.
Bayer. — Zentralbl. inn. Med., 8 mai 1937.
Carnot, Simonin, Tissier et Cachera. — C. R. Soc. Biol.,
22 juillet 1933.
Cogniaux. — Presse Méd., 4 mai 1929.
Culmone. — Policlinico, 15 juin 1933.
Cushing. — Surg. Gyn. Obst., juillet 1932.
Delherm et Gajdos. — Histamine. Paris, 1935.
Docq. — Arch. mal. app. dig., déc. 1935.
Dodds. — Paris Méd., 4 oct. 1937.
Duval, Roux et Gatelier. — Arch. mal. app. dig., janv. 1926.
Fiessinger et Gajdos. — Soc. Méd. Hôp., 1933, n° 27.
Gatewood et Gaebler. — Arch. internat. Méd., juillet 1928.
Glass. — Arch. mal. app. dig., oct. 1929.
Harde. — C. R. Soc. Biol., 1932, t. 109, p. 326.
Jacob. — Thèse Strasbourg, 1935.
Karady. — Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1936, t. 180, p. 283.
Killian et Eichler. — Arch. exp. Path. u. Pharm., 1931, t. 159,
p. 606.
Latarjet. — Journ. Méd. Lyon, 3 août 1925.
Lenormant. — Journ. Méd. fr., mars 1935.

- Leriche*. — Congrès fr. Chir. Paris, 1931.
— Journ. Méd. fr., nov. 1935.
Leriche et Kunlin. — Presse Méd., 19 nov. 1932.
Lévy et Armingeat. — Arch. mal. app. dig., nov. 1930.
Loeper. — Monde Méd., 15 sept. 1929.
Loeper et Marchal. — Progrès Méd., 7 déc. 1926.
Mc Ilroy. — Proc. Soc. exp. Biol. et Méd., 1928, t. 25, p. 268.
Mann et Williamson. — Ann. Surg., 1923, t. 77, p. 409.
Matteus et Dragstedt. — Surg. Gyn. Obst., sept. 1932.
Monceaux et Fontaine. — Presse Méd., 10 juin 1933.
Moutier et Camus. — Arch. mal. app. dig., déc. 1929.
O'Saughnessy. — Lancet, 1931, t. 109, p. 177.
Palier. — Bull. Méd., 1931, n° 29.
Pecco. — Arch. ital. Chir., sept. 1931.
Piéri. — Marseille Méd., 25 déc. 1935.
Puhl. — Virchows Arch., mars 1926.
Reilly, Rivalier, Compagnon, etc. — Ann. Méd., 1935, t. 37,
p. 321.
Renaud. — Rev. crit. Path., sept. 1931.
Rindone. — Riforma med., avril 1931.
Salgues. — Arch. mal. app. dig., juillet 1934.
Sano. — Mitt. pathol. Inst. Niigata, août 1928.
Saunders. — Amer. J. Med. Sc., févr. 1934.
Schmeil. — Arch. klin. Chir., 3 nov. 1932.
Schutz. — Journ. Amer. Med. Ass., 27 juin 1931.
Shapiro et Ivy. — Arch. internat. Med., 15 août 1926.
Steward et Rogoff. — Amer. Journ. Physiol., 1929, p. 191.
Stohr. — Klin. Woch., 16 juillet 1932
Tinel, Ungar, Grossiord et Parrot. — Ann. Anat. path., 1937,
t. 14, p. 213.

Udaondo. — Arch. mal. app. dig., oct. 1928.

Wagoner et Churchill. — Journ. Amer. Med. Ass., 26 nov.
1932.

Weiss et Aron. — Presse Méd., 22 nov. 1933.

Weiss et Gueriarran. — Soc. Chir., 8 janv. 1930.

2818. — Imp. de la Fac. de Méd., Jouve et Cie, 15, rue Racine, Paris. — 6-1938
